Aus dem Neurologischen Laboratorium der Universität Basel
(Vorsteher: Professor Dr. BING)

Dermographismus als Test für die Wirkung vegetativ-hemmender Pharmaka und ihrer „paradoxen" Kombination („Bellergal"-Sandoz)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

LEOPOLD GOLDHABER

aus

CHEMNITZ

(Deutschland)

LÖRRACH/STETTEN 1935
BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

auf Antrag von Herrn Professor Dr. R. BING.

Tag der Promotion: 4. Juli 1935.

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit.

*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546702_0171

Die Bedeutung, die dem Dermographismus als Symptom zahlreicher Affektionen oder gar als selbständigem Krankheitsbild zugeschrieben wurde, mußte deshalb in Zweifel gezogen werden, weil er einerseits mit mangelhafter und deshalb für Vergleiche ungeeigneter Technik hervorgerufen werden konnte, andererseits aber beim selben Individuum wechselnde Resultate aufwies. Über die Bezeichnung Dermographismus oder Dermographie für die sichtbaren vasomotorischen Veränderungen der Haut auf Grund externer, besonders mechanischer Reize waren sich die verschiedenen Autoren einig, wenn auch allmählich gewisse Differenzierungen für dermographische Reaktionen eingeführt werden mußten. Um nur einige Meinungen über die Bedeutung des Dermographismus aufzuzählen, betrachtete *Barthélemy* ihn als Symptom allgemeiner Nervosität oder des Arthritismus, *Vulpian* die Vasodilatationsphänomene als beträchtliche Depression der vitalen Energie, weil sich der Gefäßtonus nach dem allgemeinen Kräftezustand richte, *Roudnew* als vergesellschaftet mit anderen angioneurotischen Störungen, wie z. B. Cyanosis manuum, Cutis marmorata, Hyperhidrosis, *Lapinsky* als im Zusammenhang stehend mit viszeralen Affektionen, welchem Standpunkt sich in neuerer Zeit auch *Stutz* anschloß, der speziell bei Tuberkulose eine einseitige stärkere Reaktion über der erkrankten Lunge feststellen konnte, wobei er aber über die Beeinflussung durch die Nähe des Krankheitsherdes noch Unklarheit konstatieren mußte. Viele Autoren halten den Dermographismus für den Ausdruck neuropathischer Diathese, *Städtler*, *Falk*, *Polonsky*, *Lapinsky*, *Stursberg*, *Török*, negieren den Zusammenhang von Dermographismus und Neuro- und Psycho-Affektionen.

Klarheit über dieses Gebiet kam erst, als man saubere Methoden zur Erzeugung des Dermographismus und seine Abhängigkeit vom vegetativen (Nerven-) System kennen lernte. Man stellte fest, daß Alter, Geschlecht, Körpertemperatur, Menstruation, Gravidität, Klimakterium, Psyche, körperliche und Verdauungstätigkeit, sowie intern und extern applizierte, chemische Substanzen, CO_2 und O_2-Gehalt des Blutes, Hautbeschaffenheit, Lymphgehalt der Haut, Elastizität der Gefäße, Hb-Gehalt der Erythrozyten, jeweilige zirkulatorische Verhältnisse einen Einfluß auf die Lebhaftigkeit dermographischer Reaktionen ausübten. Bis endlich der Dermographismus von *L. R. Müller* und seinen Schülern,

Ebbecke, Laignel-Lavastine, als Funktion des Sympathikus und Parasympathikus erkannt worden ist, was aber zugegebenerweise nur für ganz bestimmte Formen des Dermographismus Geltung besitzt. Es liegen auch experimentelle Untersuchungen über vegetativ-pharmakologische Beeinflussung des Dermographismus vor, die diese Wirkung verdeutlichen *(Brucker),* und die Arbeiten *Mucks* mit seinem Adrenalin-Sondenversuch, den er zur Feststellung eines erhöhten Tonus des Kopfsympathikus auf der Schleimhaut der unteren Nasemuschel ausführte, wobei er zu einwandfreien und für die Diagnostik wertvollen Resultaten gelangte.

Die verschiedenen Arten des Dermographismus und ihre Bedeutung.

Die drei bekannten Formen des Dermographismus sind:

1. die Dermographia peripherica,
2. die Dermographia dolorosa,
3. die Dermographia elevata.

Im wesentlichen sind für ihr Zustandekommen neben anderen Faktoren die angewandten Reizstärken verantwortlich. *Brucker* hat diese Phänomene und ihre Erklärung ungefähr wie folgt zusammengefaßt:

1. Die Dermographia peripherica:

Bei leichten mechanischen Hautreizen, am besten auf Brust oder Rücken, tritt ein scharf begrenzter, weißer Streifen auf. Seine Latenzzeit, d. h. die Zeit, die vom Moment der Reizapplikation bis zum Auftreten der Rötung verstreicht, bewegt sich innerhalb 5—30 Sekunden, die Dauer des Erythems beträgt 1—2 Minuten (Dermographia peripherica alba). Bei etwas stärkeren Reizen entsteht im Bereich des gereizten Feldes eine Rötung mit ungefähr gleicher Latenzzeit, aber von längerer Dauer (Dermographia peripherica rubra). Diese Form ist die häufigste der Dermographie. Die Dermographia peripherica ist charakterisiert durch die strenge Lokalisation der Rötung auf den gereizten Hautbezirk, durch das Vorhandensein auch im anästhesierten Gebiet. Hier reagieren die Kapillaren, denen nach den Untersuchungen von *Rouget, S. Meyer, Steinach, Kahn,* jüngst besonders *Cotton, Slade* und *Lewis,* weitgehende physiologische Selbständigkeit zukommt. Denn nur so können sie ihrer wichtigen Aufgabe, der Regulierung des Stoffwechsels, gerecht werden.

Die Dermographia peripherica alba beruht auf Konstriktion der Kapillaren, die durch direkte Reizung der kontraktilen Elemente in der Kapillarwand aber nur auf schwache mechanische Irritation zustande kommt. Das vegetative Nervensystem ist beim Entstehen dieser Form nicht beteiligt.

Die Erklärung der Dermographia peripherica rubra ist schwieriger. Nach einem stärkeren mechanischen Reiz tritt eine Dilatation der Kapillaren auf. Nach *L. R. Müller* hat diese Dilatation

in sonstigen physiologischen Erfahrungen kein Analogon, denn Reizung der glatten Muskelfasern bewirkt ihre Kontraktion. Nach *Ebbecke* tritt die Kapillardilatation als funktionelle Hyperämie auf, die durch den mechanischen Insult bedingt ist, der das den Kapillaren benachbarte Gewebe trifft und zu unsichtbaren Alterationen führt, wie z. B. Lockerung des Zellgefüges, Kompression der Zellen usw. durch ausgeschiedene Stoffwechselprodukte, wie ja jedes tätige Organ solche ausscheidet, die gefäßerweiternd wirken (Gewebsextrakte, Eiweiß-Abbauprodukte, artfremdes Eiweiß). Auch beim Entstehen der Dermographia peripherica rubra scheint der Einfluß des vegetativen Nervensystems nicht beteiligt zu sein.

2. Die Dermographia dolorosa:

entsteht bei Anwendung spitzer Instrumente, die gleichzeitig einen Schmerzreiz verursachen. Zum Unterschied zur peripheren Dermographie besitzt sie eine größere Ausdehnung, als der gereizten Zone entspricht. Die Rötung tritt nach einer Latenzzeit von 4—6 Sekunden auf, ist intensiv, aber ungleichmäßig. In der Umgebung können inselförmige Flecken auftreten, die mit dem übrigen Erythem nicht in Zusammenhang stehen. Die Rötung kann mehrere Stunden andauern. *L. R. Müller* entdeckte, daß die doloröse Dermographie ein typisches Beispiel für einen vasomotorischen Reflex darstellt. Sie ist charakterisiert durch die den gereizten Bezirk überschreitende Ausdehnung, durch die inselförmige Flekkung der Umgebung und namentlich durch die Tatsache, daß das Erythem nicht auftritt, wenn der Nerv der zugehörigen Hautzone durchschnitten oder das entsprechende Rückenmarkssegment zerstört ist. *Ebbecke* geht sogar so weit, zu sagen, daß diese vasomotorische Reflexerregbarkeit im selben Sinne für den Zustand des (unten noch zu beschreibenden) Reflexbogens zu verwerten sei, wie etwa der Patellarreflex, und daß das Fehlen des roten Hofes bei peripheren Lähmungen eine anschauliche, objektive Darstellung für die Ausbreitung des anästhesierten Gebietes der Haut gibt.

3. Die Dermographia elevata:

Diese auch Urticaria factitia genannte Erscheinung zeichnet sich durch Quaddelbildung aus, die nach 1—2 Minuten Latenzzeit auftritt und bis über 12 Stunden bestehen bleiben kann. Diese Quaddel kann eine Breite von 5—8 mm, eine Höhe von 1—2 mm erreichen; meist entsteht sie nach vorheriger Dermographia rubra, ist aber selbst blaß. Die Auslösung ist nur durch lokale Reizbarkeit der Kapillarwände erklärbar, da solche Quaddeln auch in Gebieten durchschnittener Nerven entstehen. Es ist nicht entschieden, ob es sich um einen Transsudationsprozeß (erhöhte Durchlässigkeit der Kapillaren für Blutserum und gleichzeitig verzögerte Resorption) oder um einen Sekretionsprozeß handelt. Während sich *Frank* durch den Vergleich mit dem Bild des

Wundshoks für ersteren entscheidet, glaubt *Ebbeke*, daß es sich hierbei um das Problem der Lymphbildung im kleinen Maßstab handelt, die als Folge des veränderten Gewebsstoffwechsels aufzufassen ist. Dabei erscheint ihm typisch, daß die lokalvasomotorische Reaktion gerade Reaktion der Epithelzellen ist und an Bindegeweben und Narben fehlt. Hier deckt sich seine Meinung mit der *L. R. Müllers*. Heredität spielt hier eine noch unbekannte, aber sichere Rolle. *Hoff* hält die Dermographia elevata für einen bestimmten Konstitutionstrieb charakteristisch, der ausgezeichnet ist durch relative Lymphozytose, langsame Blutsenkung, spastische Erscheinungen im Magen-Darm-Kanal, schmutziggrau-cyanotische Gesichtsfarbe mit fehlendem frischem Wangen- und Lippenrot. Für unsere weiteren Betrachtungen können wir auf diese Form des Dermographismus verzichten.

Die vegetative Innervation der Blutgefäße.

Aus den verschiedenen Reaktionsformen des Dermographismus und aus deren Erklärung ist ersichtlich, daß hierbei die Nerven der Hautgefäße eine sehr bedeutungsvolle Rolle spielen. In den letzten Jahren ist man in der Erforschung der Morphologie und Physiologie der Hautgefäße ein großes Stück weitergekommen; doch ist das letzte Wort über dieses Kapitel noch nicht gesprochen. Nach *Meyer-Gottlieb* besteht vor allem darin eine Schwierigkeit, daß die Hautgefäße beim Menschen und Versuchstieren nicht ohne weiteres vergleichbar sind, weil beim Menschen die Haut als Organ der Wärmeabgabe ganz andere Bedeutung besitzt als das Fell der Versuchstiere, wobei außerdem noch ein verschiedenes Verhältnis zwischen Rumpf und Extremitäten besteht.

Nach Ansicht von *Hoff* unter Berufung auf *Bing* enthält jede Hirnhemisphäre einseitig angelegte nervöse Zentren und Bahnen für die Vasomotilität der gegenüberliegenden Körperhälfte, und entsprechende vegetative Rindenzentren sind wahrscheinlich. *Karplus* und *Kreidl* fanden Zentren im Höhlengrau des dritten Ventrikels. *Pick* bestätigt diesen Fund durch die Behauptung, daß alle vegetativen Lebensprozesse in den Hirnstammzentren zusammengefaßt seien, was er durch medikamentöse Beeinflussung an diesen Stellen bewies. Diese allgemein-vegetativen Zentren unterhalten den Tonus der gesamten vegetativen Innervation, also auch der Blutgefäße. Tonusschwankungen werden durch sensible Reize über Rückenmark oder Hirnnerven, durch Vorgänge im Großhirn (Stimmungswechsel) und durch direkte Erregung der Ganglienzellen (Blutreiz) herbeigeführt. Die Existenz eines übergeordneten Vasomotorenzentrums in der Medulla oblongata ist fraglich; jedoch liegen sicher im Rückenmark segmentäre Zentren für die Gefäßinnervation. Und nur d i e s e Zentren sind sympathische bezw. parasympathische Zentren, von denen die entsprechenden Impulse ausgehen. *Karplus* meint, daß die segmentalen

Zentren die von den höheren vegetativen Zentren ausgehenden allgemeinen Direktiven im einzelnen ausarbeiten, wie es sich analog zwischen Vorderhörnern und höheren motorischen Zentren in Hirnstamm und -Rinde verhält. In den Rückenmarksegmenten beginnt demnach die Differenzierung zwischen sympathischen und parasympathischen Fasern. Die Annahme scheint berechtigt, daß die Gefäße einer Doppelinnervation von konstriktorischen und dilatatorischen Bahnen unterworfen sind. Die aus den vorderen Wurzeln stammenden Rami communicantes führen nur vasokonstriktorische Fasern, während die vasodilatatorischen Einflüsse aus den Hinterhörnern durch die hinteren Wurzeln und Spinalganglien in die Peripherie gelangen. *Bräucker* konstatierte, daß es morphologisch sichergestellt sei, daß die Rami communicantes markhaltige und marklose Fasern enthalten, die durch die vordere und hintere Wurzel zum Grenzstrang ziehen. Der Markgehalt einer Faser, so betont er, ist jedoch kein sicheres Kennzeichen ihrer Zugehörigkeit zum sympathischen oder cerebrospinalen System. In den Rami communicantes müssen auch sensible Fasern verlaufen, da sensible Endigungen im Ausbreitungsgebiet des Sympathikus sicher vorhanden sind, und bei der Durchschneidung zugehöriger Sympathikusabschnitte tigrolytische Zellen im Spinalganglien gefunden wurden. Die Hauptmasse der vasomotorischen Fasern verläuft über den Spinalnerven, so daß man also zwei vasomotorische Bahnen anzunehmen hat. Die Hauptbahn vom Sympathikus über Rami communicantes, Spinalnerv zum peripheren Nervengeflecht, die Hilfsbahn vom Sympathikus direkt ins Nervengeflecht und über dieses zur Peripherie. *O. Förster* hat diese Unterscheidung für die afferenten Leitungsbahnen und *Bräucker* für die efferenten Leitungsbahnen aufgestellt. Vielfach sind Ganglienzellen selbst bis zu den Gefäßen vorgeschoben, doch gelang ihr Nachweis an oder in der Wand der Extremitätengefäße nicht. Das Nervennetz liegt regelmäßig im Grenzgebiet zwischen Adventitia und Media, aber auch nur in der Adventitia. In die Media dringen auch dünne marklose Nerven ein, die sich über deren Grenze auch in die Intima verzweigen können. Je dünner die Gefäßwände sind, desto schwächer fällt auch ihre Nervenversorgung aus. Die Innervierung der Venenwandung verhält sich prinzipiell gleichartig wie die einer arteriellen Gefäßwand. Die kleinsten Gefäße und Kapillaren besitzen sämtliche eine doppelte Wandschicht aus Endothelrohr und Muskelhülle. Letztere ist bei Venen dürftig, besteht jedoch bei den Kapillaren aus dem weitmaschigen Netz der Rougetzellen, womit sich die Kapillaren aktiv erweitern und verengen können. Arteriolen, Kapillaren und Venolen werden von Nerven begleitet, die mittels Anastomosen die Gefäße netzartig umgeben bezw. spiralig umwinden. *Busch* fand feine Fibrillen, die in die Rougetzellen eindringen. *Wollard* bemerkte, daß das die Kapillaren versorgende Nervennetz in direkter Verbindung mit dem adventitiellen Plexus und Netzwerk der Arterien steht. Unbekannt ist bis jetzt, ob die Konstriktoren und

Dilatatoren getrennt an die Gefäße herantreten, und ob ihre Angriffspunkte an verschiedenen Stellen der Muskulatur liegen. Der Sitz der Sensibilität der größeren Gefäße sind die perivaskulären Nervenfasern, so daß demnach von der Intima dieser Gefäße keine Schmerzen auslösbar sind. Jedoch muß der Innenfläche der Kapillaren eine starke Sensibilität zugesprochen werden *(Odermatt)*, weil sie diese zur Regulierung des Stoffwechsels brauchen (Blutgefühl *Biers)*. Diese sensiblen Elemente der Kapillaren sind keine Ausläufer des periarteriellen Plexus, weshalb sie ein zum Teil entgegengesetztes Verhalten zeigen *(Ebbecke)*. Die richtige Blutverteilung wird durch reflektorische Vorgänge und vasomotorische Tonusschwankungen gewährleistet.

Über die Reflexbahnen herrscht noch keine allgemein gültige Ansicht. Der mechanische Reiz trifft die sensiblen Endigungen des Spinalnerven der Haut, läuft zumRückenmark und tritt in die spinalen vasomotorischen Zentren über. Es erhob sich nun die Frage, ob Vasokonstriktion und -dilatation durch alleinige Vermittlung des Sympathikus oder auch noch des Parasympathikus zustande kommen. Die Vasokonstriktion wurde von allen Seiten dem Sympathikus zugeschrieben. Unklarheit bestand nur über die Vasodilatation, die als Lähmung der Konstriktoren *(Glaser, L. R. Müller, Ebbecke)* und andererseits als Reizung der Dilatatoren aufgefaßt wurde. (Dabei wurde besonders auf das Beispiel der Herzgefäße hingewiesen, die in ganz bestimmtem Gegensatz zu den Gefäßen der Haut stehen.) *Stricker* und *Bayliss*, die vasodilatatorische Fasern in den hinteren Wurzeln fanden, boten *Langley* die Möglichkeit, die Gefäßdilatation als antidromic conduction der sensiblen Fasern aufzufassen. Hier spielt der hypothetische Axonreflex eine Rolle, wonach der Reiz durch die sensible zentripetale Faser bis zur Abzweigung der vasomotorischen Bahn und über diese zum Gefäß zurücklaufen soll. Auf diese Weise wären auch die Irradiationen affizierter innerer Organe auf sonst völlig normale Haut zu erklären *(Wernoe)*. Dieser peripherische Reflexbogen enthält keine eingeschaltete Ganglienzelle, ist also kein echter Reflex, sondern eine Reaktion, die auf Verzweigungen präganglionärer Fasern im sympathischen System beruht, die an verschiedenen Stellen gelegene Ganglienzellen versorgen *(Krogh)*. Klärung brachte hier die Vermutung, daß die Vasodilatation Funktion von parasympathischen Fasern sein könnte *(Schilf)*. *Ken Kuré* nimmt mit aller Bestimmtheit an, daß die kleinen markhaltigen Fasern der hinteren Wurzel, die nach Abtrennung vom Spinalganglion intakt bleiben und fast 40 % sämtlicher Fasern der hinteren Wurzel ausmachen, spinalefferenter und wohl parasympathischer Natur sind, weil sie wie andere parasympathische Fasern ein Zwischenschaltganglion besitzen.

L. R. Müller, Förster, O. Gagel haben die Existenz von parasympathischen Kernen in den hinteren Wurzeln in der Gegend der Substantia gelatinosa anerkannt. Außerdem konnten *Ranson,*

Faubion und *Ross* mit dem dem „Vagusstoff" ähnlichen (wenn nicht gar identischen) Acetylcholin bei direkter Applikation auf Gefäßwand deutliche Vasodilatation hervorrufen *(Staub)*, was die Gefäßerweiterung als zweifellose Funktion des Parasympathikus (Spinalparasympathikus nach *Ken Kuré)* erkennen läßt.

Demnach kommt Vasodilatation, im besonderen das Erythem, bei der reflektorischen Dermographia dolorosa durch einen echten Rückenmarkreflex zustande, dessen afferenten Schenkel der sensible Cerebrospinalnerv, dessen efferenten Schenkel der vasodilatatorische in der hinteren Wurzel verlaufende Parasympathikus darstellt.

Die pharmakologisch-„paradoxe" Beeinflussung des vegetativen Systems.

Aus der Feststellung, daß die Vasomotoren zum sympathischen und parasympathischen System gehören, ergibt sich die Tatsache, daß alle auf das vegetative System wirkenden Faktoren auch auf die Beweglichkeit der Gefäße ihren Einfluß ausüben müssen. In diesem Zusammenspiel von Ionen, Hormonen und Nerven kommt letzteren gerade die besondere Aufgabe zu, den Empfang entgegengesetzter Impulse, deren Gesamtheit in ihrer Synergie oder ihrem Überwiegen den neuro-vegetativen Tonus bestimmt, zu ermöglichen *(Smilovits)*. „Die jeweilige Situation vegetativer Leistung ist die Resultante des antagonistischen Spiels und Gegenspiels der sympathischen und parasympathischen Impulse" *(Rothlin)*. Das Gewebe besitzt neben den intramuralen vegetativen Zentren eine zelluläre Selbstregulation, die die Autonomie für vegetative Funktionen sichert. Eine gewisse Konstellation des Kationenmilieus, insbesondere der Kalium- und Calciumionen, ist für diese Selbststeuerung verantwortlich zu machen. Nach *Kraus* und *Zondek* wirkt Calcium im Sinne einer Sympathikus-, das Kalium im Sinne einer Vagusreizung. Durch den komplizierten Wirkungsmechanismus der vegetativen Regulation wird verständlich, daß die Schädigung e i n e s Kettenteiles reflektorisch eine Umstimmung der übrigen Organsysteme und ihrer Funktionsäußerungen verursacht. Die Theorie *Eppingers* und *Hess'*, die für die Erforschung der vegetativen Störungen sehr fruchtbar gewesen ist, mußte dem von *v. Bergmann* aufgestellten Begriff der vegetativen Stigmatisation weichen, weil sich herausstellte, daß die reinen Formen der Vagotonie und der Sympathikotonie nur theoretischen Wert besitzen, klinisch aber fast nie oder nur selten gefunden werden.

Gewöhnlich existieren Mischformen, denen eine erhöhte Reizbarkeit und Labilität des g a n z e n vegetativen Systems eigen ist. Es existiert demnach kein „diametraler" Antagonismus zwischen vago- und sympathikotonischer Reaktionsweise, sondern es besteht vielmehr ein ständiges Hin- und Herschwanken. Eine pathologische sympathische Situation an e i n e m Organsystem bewirkt

reflektorisch eine parasympathische Dysfunktion an einem anderen Organsystem *(Rothlin)*. So verursacht eine Hypertonie des einen Abschnittes Hypertonie des anderen oder Hypotonie des einen auch Hypotonie des anderen. Das vegetative Bild wird so mannigfaltig gestaltet und kompliziert. Nach *Billigheimer* erzeugt Reizung oder erhöhte Erregbarkeit in einem der beiden Nervengebiete eine Reizbereitschaft im anderen. *Daniélopolu* formulierte ähnlich sein Gesetz des Amphotropismus im vegetativen Nervensystem. Dieser „paradoxen" Erscheinungen wegen machte *G. Bickel* den Vorschlag, die vegetative Labilität als „Amphoneurotonie" zu bezeichnen und die Attribute sympathiko- oder parasympathikotonisch je nach Vorwiegen des einen oder anderen Flügels zu wählen. Dieser Vorschlag hat umsomehr Berechtigung, als der Begriff der „vegetativen Stigmatisierung" zu blaß erscheint, da in zahlreichen Fällen wirklich bestimmte Syndrome von subjektiven Beschwerden und objektiv nachweisbaren Erscheinungen gefunden werden *(Wichmann)*. Diese Syndrome bevorzugen keineswegs einen bestimmten Körperbau- oder Konstitutionstypus, sondern sind auf Einflüsse der Umwelt wie Klima, Wasserversorgung, Mineralstoffwechsel zurückzuführen. Wie *G. Bickel*, glaubt auch *Frank*, man könne von universeller Erregbarkeitssteigerung im vegetativen Nervensystem mit besonderer Bevorzugung des sympathischen bezw. vagischen Anteils sprechen.

L. R. Müller empfahl die Prüfung des vegetativen Nervensystems durch mechanische Maßnahmen und durch Arzneimittel weil sie uns oft wichtige Anhaltspunkte über dieses System bieten. Tatsächlich basiert die Aufteilung in sympathischen und parasympathischen Anteil in erster Linie auf dem verschiedenen Verhalten dieser Abschnitte gegenüber bestimmten chemischen Reizstoffen, sogenannten vegetativen Pharmaka *(Rothlin)*.

Adrenalin z. B. beeinflußt die meisten sympathischen Funktionen gleichsinnig wie die Reizung des Sympathikus. Analog verhält es sich zwischen Pilokarpin oder Acetylcholin und dem Parasympathikus. Im Gegensatz dazu hemmt z. B. Atropin parasympathische und Ergotamin sympathische Funktion. Diese spezifisch vegetativen Pharmaka greifen am Erfolgsorgan selbst an und nicht am vegetativ-nervösen Endapparat; denn nach Degeneration der entsprechenden Nervensubstrate vermögen sie auch noch ihre Wirkung hervorzurufen. Nervöser und chemischer Reiz stellen eben zwei koordinierte Regulatoren der vegetativen Funktionen dar. Allerdings beeinflussen die Milieufaktoren, wie aktueller Tonuszustand des Erfolgsorganes, der H-Ionenkonzentration, Ionengleichgewicht (Kalium-Calcium-Verhältnis), humorale Beschaffenheit, die Reaktionsbereitschaft wie auch quantitativen und qualitativen Ausfall der nervösen oder chemischen Reizung. Diese besonderen Bedingungen verursachen bei den experimentellen Versuchen die quantitativen und qualitativen Unstimmigkeiten in der Wirkungsweise nach korrespondierender chemi-

scher und nervöser Reizung *(Rothlin)*. Zwischen den verschiedenen spezifisch-vegetativen Pharmaka bestehen nun ganz bestimmte Wechselwirkungen. Erstens ist der Antagonismus bekannt zwischen Adrenalin und Ergotamin als sympathisch-fördernde und -hemmende Substanz, oder zwischen Acetylcholin und Atropin als parasympathisch-fördernde und -hemmende Substanz. Allgemein gilt, daß die hemmenden Reizstoffe langsamer aber dafür länger wirken, als die fördernden und gerade deshalb in der Regel manifest werden. Zweitens sind bekannt die Wechselwirkungen, die durch Angriff auf beide vegetativen Funktionen charakteristische Synergismen resultieren lassen, wie z. B. Förderung der sympathischen und gleichzeitiger Hemmung der parasympathischen Funktion durch Adrenalin-Atropin und umgekehrt durch Verbindung von Acetylcholin und Ergotamin. Das entspricht ganz der Feststellung *(Meyer-Gottlieb)*, wonach neben zentralen, zentral-reflektorischen und peripheren Angriffspunkten für Konstriktoren und Dilatatoren wegen der doppelten Innervation die Möglichkeit der Betonung oder Ausschaltung der einzelnen Antagonisten existiert. Drittens weisen neuere Untersuchungen auf die Wechselwirkungen hin, die durch Anwendung von beide vegetative Funktionen gleichzeitig hemmenden oder fördernden Pharmaka ausgelöst werden. Der Endeffekt ist eine besondere Regulation im Sinne eines Pseudoantagonismus. Letzterer muß überall dort wirken, wo beide vegetative Funktionen gleichzeitig gesteigert oder gehemmt sind. So wurden Ergotamin und Atropin therapeutisch gleichzeitig schon verwendet *(Adlersberg* und *Porges, Maier, Tzanck, Trautmann)*. Diese paradoxe medikamentöse Verbindung hat durch *Rothlin* eine Verbesserung erfahren, da es ihm gelang, die beiden wirksamen hemmenden Pharmaka Ergotamin und Bellafolin (Atropin) in einem adaequaten Verhältnis zu kombinieren. Er fügte noch Phenyläthylbarbitursäure zwecks gleichzeitiger Sedation der Stammhirnzentren bei, weil er von der Voraussetzung ausging, daß die Wechselbeziehungen zwischen Vegetativ und Animal in der Therapie ebenfalls berücksichtigt werden müssen. Barbitursäure und ihre Derivate haben keine Selektivität auf sympathische oder parasympathische Zentren. Manches spricht wohl dafür, daß es sich vorwiegend um Sympathikushemmung bezw. Sympathikusreizung handelt, doch steht ihre animal dämpfende Wirkung im Vordergrund. *Rothlin* hat durch Versuche am Gesamttiere ohne und mit Narkose und an isolierten vegetativen Organen diese medikamentöse Kombination nachgeprüft und gefunden, daß bei allen Versuchsbedingungen der Charakter der spezifischen Wirkungsweise der vegetativen Reizstoffe Bellafolin und Ergotamin vollständig erhalten bleibt, vor allem auch in der Gesamt-„Dreierkombination" von Phenyläthylbarbitursäure, Bellafolin und Ergotamin.

G. Bickel betrachtet diese Wirkung deshalb als paradox, weil der relative vegetative Tonus theoretisch ungefähr unverändert

bleibt oder die Änderung sich nur in einem geringen von der Veränderung des absoluten Tonus jedes Nerven verschiedenen Grade ausdrückt.

Dies galt es bezüglich der Vasomotoren der Haut nachzuprüfen und zu kontrollieren, ob und in welchem Grade die pseudoantagonistische Dreierkombination (= Bellergal) ihren Einfluß auf die Motorik der Gefäße ausübt.

Die pharmakologisch-pseudoantagonistische Beeinflussung des Dermographismus.

Eine gewisse Schwierigkeit, den Effekt vegetativer Pharmaka auf die Hautgefäßmotorik eindeutig zu erklären, besteht darin, daß man es mit einem Antagonismus zwischen äußerem und innerem Stromgebiet zu tun hat *(R. Gottlieb, O. Müller, Schwartz)*, so daß sich Hautgefäße oft umgekehrt verhalten, wie Gefäße innerer Organe *(Schwartz, Rothlin)*. Doch behauptet letzterer, daß die Widersprüche zwischen Morphologie und Pharmakologie des Gefäßsystems mit Ausnahme der Koronar- und Lungengefäße sehr gering sind, so daß Hautgefäßreaktionen morphologisch und pharmakologisch funktionell als einwandfrei zu gelten haben. Im Gegensatz zu Reaktionen an inneren Organen erfolgen gerade Gefäßreaktionen sehr prompt.

Weidenfeld und *Muck* erzielten mit Adrenalin positive Resultate. *Barthélemy* und *Michelson* hatten dem Ergotin und Belladonna keinen Einfluß auf den Dermographismus zugeschrieben, doch beweisen gerade Untersuchungen neueren Datums, daß gerade am Dermographismus prompte und deutliche Wirkungen zu beobachten sind. Leider war es uns nicht möglich, die in Frage kommenden Pharmaka unter Umgehung des Verdauungskanals zu applizieren, so daß sämtliche Geschehnisse der Verdauung und Resorption ihren Einfluß auf die Medikamente ausüben konnten. *Rothlin* fand jedoch, daß Ergotamin bei oraler Verabreichung rasch zur Resorption gelangt. Eine umfangreiche klinische Literatur hat dasselbe Resultat beim Menschen festgestellt. *Brucker* fand nach oraler Verabreichung von 3 mg beim Menschen schon nach 5—10 Minuten das Maximum der Wirkung auf die Pulsfrequenz, nach 4 Minuten bereits die geringste Latenzzeit der Dermographia dolorosa. Die prompte Wirkung des Atropins (und seiner Derivate) auf den Hemmungsmechanismus der Gefäße ist bekannt.

Schwartz kam in seinen Untersuchungen zu dem Schluß, daß die Methode des Dermographismus zur Untersuchung der Vasomotorenmedikamente sehr gut und bequem angewandt werden kann, dies umsomehr, als über die Natur der Vasomotoren jetzt eine einheitlichere Auffassung herrscht. Am besten eignet sich hierfür die Dermographia dolorosa, weil ihr Zustandekommen über den nervösen Weg einwandfrei erwiesen ist, und weil sie die konstanteste Form des gesamten Dermographismus ist, die über drei

Jahrzehnte auf gleichem Niveau bleibt. Wenn auch eine pharmakologische Wirkung sich auf den ganzen Reaktionskomplex der Dolorosa erstreckt, so kommt der Bestimmung der Latenzzeit aus technischen Gründen eine größere Bedeutung zu als der Intensität, der Ausbreitung und der Dauer des Erythems.

Wir hielten also die Möglichkeit einer Anwendung der paradox wirkenden spezifisch-vegetativen Pharmaka auf die Hautgefäße für gegeben und benutzten dabei den Dermographismus als Kontrollmethode.

Die Untersuchungstechnik und -methode.

In unserem Laboratorium werden für dermographische Untersuchungen das stumpfe Ereuthometer I mit einem Druck von 500 g für die periphere und das spitze Ereuthometer II mit einem Druck von 50 g für die doloröse Dermographie verwendet. *Schwartz* empfahl auch noch das aus 5 Farbtönen bestehende Ereuthoskop zur Messung der Intensitätsgrade des auftretenden Erythems. Die Latenzzeiten werden mit der Sekundenuhr gemessen. Die Versuchsbedingungen sollen möglichst konstant gehalten werden. Der Untersuchungsraum muß gut beleuchtet sein, die Temperatur soll 20 ° Celsius betragen und während der Untersuchung nicht wechseln. Am besten eignen sich junge Leute im Alter von 15 bis 25 Jahren. Das geeignetste Feld für die Untersuchung ist die nicht behaarte und nicht pigmentierte Brusthaut.

Ich nahm die Untersuchungen nur an nervengesunden Personen im Laboratorium vor. Alle Personen mußten nüchtern am Morgen ins Laboratorium kommen und durften vorher keine angestrengte Arbeit geleistet haben. Zwecks Anpassung an die Raumtemperatur mußten sie mit entblößtem Oberkörper einige Minuten warten. Dann bestimmte ich jedesmal die Durchschnittswerte für die Dermographia peripherica und dolorosa v o r Einnahme des Medikamentes. Psychische Aufregung war durch die oft wiederholte Ausführung der Versuche ausgeschaltet. Für Gynergen (= Ergotamintartrat) wählte ich stets eine Dosis von 2 mg, für Bellafolin 1 mg und für Bellergal 5 Tabletten je in einem halben Glas Wasser von 15 ° C. Dermographia peripherica und Dermographia dolorosa wurden am gleichen Tage geprüft. Nach Einnahme des Mittels wurden alle 5 Minuten Reizstriche gesetzt. Dabei beobachtete ich Latenzzeit, Intensität der Rötung und Breite des aufgetretenen Erythems. Die Dauer konnte nur selten festgestellt werden, weil die Rötungen nach Beendigung des Versuches meist noch nicht völlig abgeklungen waren. Den größten diagnostischen Wert scheint überhaupt die Messung der Latenzzeit zu besitzen, weshalb ich sie im Laufe der Untersuchungen am schärfsten kontrollierte, zumal die Messung der Intensität mittels der Farbtöne des Ereuthoskops nicht objektiv genug geschehen kann. Bemerken möchte ich auch noch, daß die glei-

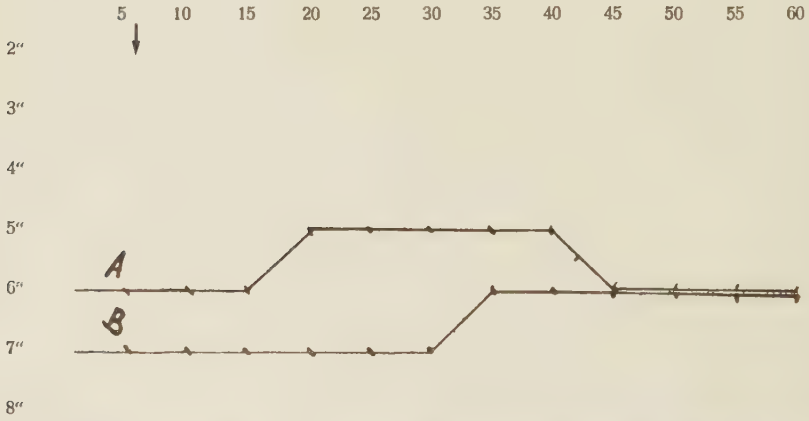
chen Individuen an verschiedenen Tagen bisweilen ungleiche normal-dermographische Durchschnittswerte aufwiesen, wofür ich den Grund nie eruieren konnte.

Die Versuchsergebnisse

wurden gewonnen an Hand von 6 Versuchspersonen im Laufe von 36 Einzeluntersuchungen, die sämtlich ein recht deutliches und ziemlich übereinstimmendes Resultat ergaben.

Auf den Abbildungen sind die Werte verzeichnet, die kurz vor und nach Einnahme des Medikamentes für die Latenzzeit der Dermographia peripherica u. dolorosa gefunden wurden. (Latenzzeit = Zeit vom Moment der Reizapplikation bis zum Auftreten des Erythems). Der Pfeil bedeutet stets die Zeit der Einnahme des Medikamentes. Es sind immer 2 Kurven als Beispiele von verschiedenen Personen gewählt, die die typischen Resultate in schöner Form sichtlich machen. Bei den übrigen Personen waren mitunter kleine, aber unwichtige Unterschiede vorhanden. Wir haben es bei den in unseren Abbildungen dargestellten Kurven mit Werten zu tun, die als Durchschnittswerte betrachtet werden dürfen. Auf der Ordinate sind die Sekundenwerte, auf der Abszisse die Minutenwerte eingetragen.

Abbildung 1.



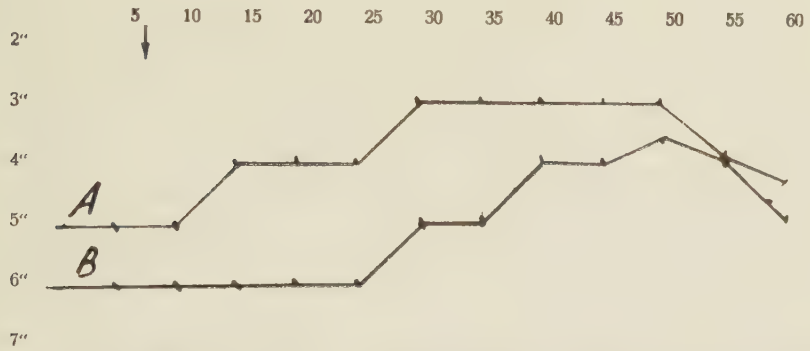
Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Kurven des Einflusses von Gynergen.

Auf Abb. 1 sind die Latenzzeitwerte für die Dermographia peripherica dargestellt. Vor Einnahme des Mittels beträgt die Latenzzeit bei A 6 Sekunden, sie erreicht nach 14 Minuten das Maximum der Verkürzung mit 5 Sekunden, das 20 Minuten lang erhalten bleibt. Darnach erreicht die Latenzzeit nach weiteren 5 Minuten wieder ihren Ausgangspunkt, den

sie im weiteren Verlauf nicht mehr verändert. — Bei Versuchsperson B sieht die Kurve ähnlich aus, nur mit dem Unterschiede, daß die Verkürzung erst 29 Minuten nach Einnahme das Medikaments eintritt, aber gleich wie bei Versuchsperson A beträgt die Latenzzeit-Differenz 1 Sekunde. Dieser Wert (bei 6 Sekunden), der hier das Maximum darstellt, wird 25 Minuten gehalten und sinkt darnach auch auf den Ausgangswert zurück.

Auf Abb. 2 sind die Latenzzeiten der Dermographia dolorosa bei denselben Versuchspersonen aufgezeichnet.

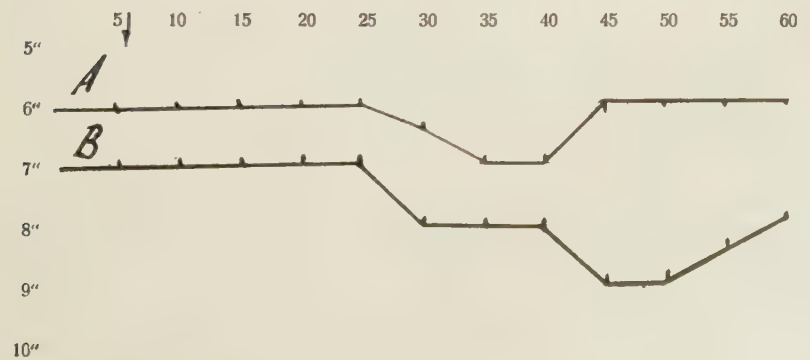
Abbildung 2.



Bei Versuchsperson A tritt 9 Minuten nach Einnahme von Gynergen eine deutliche Verkürzung von einer Sekunde ein, die 10 Minuten andauert und nach weiteren 5 Minuten auf 3 Sekunden herabsinkt. Dieses Maximum bleibt 20 Minuten konstant und steigt dann während 5 Minuten auf den Wert von 4 Sekunden und erreicht nach weiteren 5 Minuten den Ausgangswert. — Bei B tritt die Verkürzung wieder später auf und zwar 24 Minuten nach Einnahme des Mittels. Die Latenzzeit verringert sich dann allmählich, bis sie im Laufe von 20 Minuten das Maximum von 3 3/5 Sekunden erreicht, um sich aber sogleich wieder zu erhöhen.

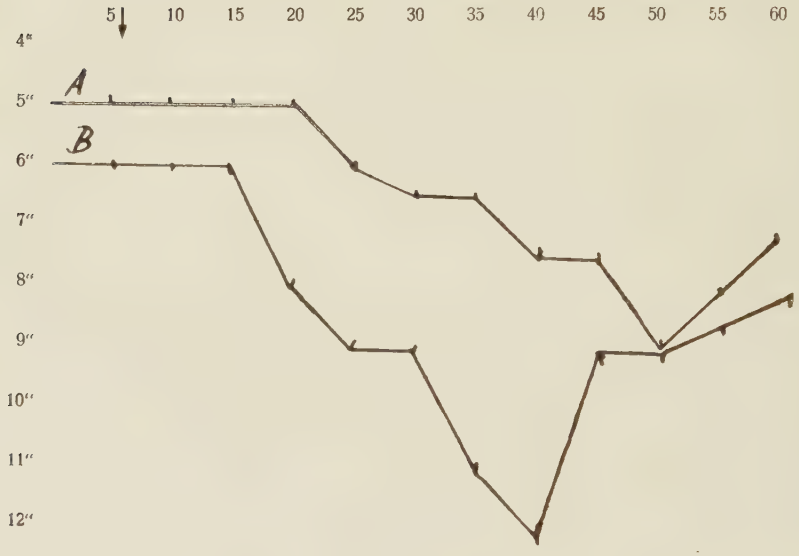
Die Abbildungen 3 und 4 zeigen die Wirkung des Bellafolins auf die Dermographia peripherica (Abb 3) und dolorosa (Abb. 4).

Abbildung 3.



Die Latenzzeit bei Versuchsperson A erhöht sich 24 Minuten nach Einnahme des Mittels, erreicht 5 Minuten später die Maximalerhöhung um 1 Sekunde bei 7 Sekunden, die sie 5 Minuten beibehält. Darauf sinkt sie sogleich auf den Ausgangswert zurück. — Bei B tritt die Veränderung zur gleichen Zeit ein, erhöht sich aber während 20 Minuten um 2 Sekunden (bis auf den Latenzzeitwert 9 Sekunden) und sinkt langsam wieder zurück, hat aber bei Schluß des Versuches den Ausgangswert noch nicht erreicht.

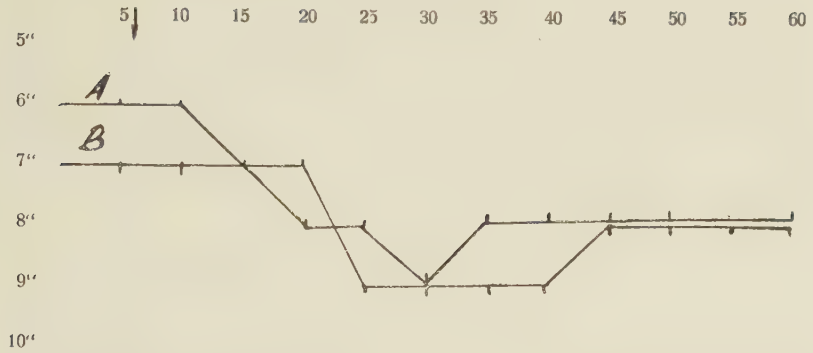
Abbildung 4.



Bei A tritt 19 Minuten nach Einnahme des Bellafolin Verlängerung der Latenzzeit ein, die im Laufe von 25 Minuten die Maximalhöhe von 9 Sekunden, also eine Differenz von 4 Sekunden erreicht, um dann wieder zu sinken. — B weist bereits 14 Minuten nach Einnahme des Mittels eine Erhöhung der Latenzzeit auf, die in ziemlich steiler Kurve im Verlaufe von 20 Minuten die Maximalhöhe von 12 Sekunden, also eine Differenz von 6 Sekunden, erreicht, um in weiteren 5 Minuten um einen Wert von 2 Sekunden zu fallen, und darnach allmählich wieder den Ausgangswert zu erreichen sucht.

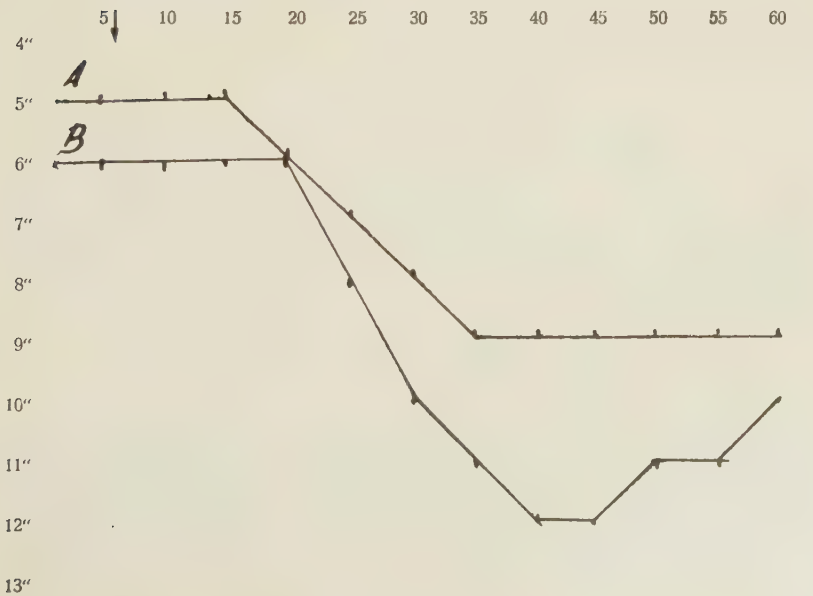
Auf den Abbildungen 5 und 6 wird der Einfluß von Bellergal auf die Dermographia peripherica (Abb. 5) und dolorosa (Abb. 6) dargestellt.

Abbildung 5.



Versuchsperson A zeigt sofort eine Erhöhung des Latenzzeitwertes, der 14 Minuten nach Einnahme des Bellergal etwas stehen bleibt, um in weiteren 5 Minuten den Maximalwert von 9 Sekunden, also eine Differenz von 3 Sekunden, zu erreichen, der aber sofort wieder verlassen wird und eine Konstante bei 8 Sekunden beibehält. — Versuchsperson B zeigt die Erhöhung ebenfalls, aber erst 19 Minuten nach Einnahme des Mittels. Die Kurve steigt in 5 Minuten um 2 Sekunden, behält diesen Maximalwert von 9 Sekunden, also nur eine Differenz von 2 Sekunden, 15 Minuten lang bei und erreicht 5 Minuten später den Latenzzeitwert von 8 Sekunden, den sie konstant beibehält. Bei Schluß des Versuches wurde bei beiden der Ausgangswert nicht erreicht.

Abbildung 6.



Bei beiden Versuchspersonen tritt 14 bezw. 19 Minuten nach Einnahme des Bellergal eine Erhöhung der Latenzzeit ein, die rasch Werte von 9 und sogar 12 Sekunden aufweist, also Differenzen von 4 bezw. 6 Sekunden. Ein Unterschied ergibt sich aber insofern, als bei A eine Konstante auf der Maximalhöhe bis zum Schluß des Versuches erzeugt wird, während bei B eine geringe Verkürzung der Latenzzeit ziemlich schnell wieder auftritt, die beim Werte von 11 Sekunden 5 Minuten aufgehalten wird, um dann weiter abzusinken. Gemeinsam ist beiden die rasche Erhöhung um einen bedeutenden Betrag, die eine Tendenz zu Konstantenbildung bemerken läßt.

Die Dermographia peripherica:

1. nach Gynergen:

Es tritt eine Verkürzung der Latenzzeit von einer Sekunde ein, die wegen der Konstanz des Maximalwertes nicht als Zufallsbefund aufgefaßt werden darf, obwohl dieser Betrag sich noch im Bereiche der Fehlergrenze bewegt. Das Erythem zeigt keine wesentliche Veränderung seines Intensitätsgrades. Die Breite des Reizstriches beträgt normale Werte von der Größe des Knopfansatzes des Ereuthometers. Die Dauer des Erythems währte, wie bei sämtlichen Versuchen und bei allen Versuchspersonen die ganze Zeit des Versuches, so daß über sie nichts ausgesagt werden kann.

2. nach Bellafolin:

Es tritt zu gleicher Zeit eine Verlängerung der Latenzzeit auf, die aber verschieden lang erhalten bleibt, jedoch selbst in extremen Fällen die Tendenz zur Erreichung des Ausgangswertes besitzt. Die Differenz der Maximalhöhe beträgt überall ein bis zwei Sekunden des Latenzzeitwertes. Auch hier sind keine deutlichen Veränderungen des Intensitätsgrades und der Breite des Erythems festzustellen. Über bie Dauer des Erythems gilt das oben Gesagte.

3. nach Bellergal:

Die Latenzzeiten vergrößern sich sehr rasch nach Einnahme des Mittels und erreichen maximale Differenzen von zwei und drei Sekunden, die meist eine ziemliche Zeit beibehalten werden. Eine Tendenz zu Konstantenbildung ist zu bemerken. Die Intensität und die Reizzone zeigen keine wesentliche Veränderung. Das Erythem bleibt während des ganzen Versuches erhalten.

Die Dermographia dolorosa:

1. nach Gynergen:

Die Latenzzeit verkürzt sich allmählich bis zu Differenzen von $2-2^1/_2$ Sekunden und erstrebt nach zirka 40 Minuten den Ausgangswert Die Intensität des Erythems ist deutlich um zirka 1 Grad erhöht. Die Breite des Erythems beträgt oft $1-1^1/_2$ cm und zeigt dabei meist Fleckung. Die Dauer zeigt keine Abänderung.

2. nach Bellafolin:

Die Latenzzeit steigt rasch und dauernd um Werte von 4 bis 6 Sekunden, die aber erst nach 30 bis 40 Minuten erreicht werden. Nach dieser Maximalerhöhung fällt sie schneller als der Aufstieg wieder herab. Die Intensität der Erytheme wird während des Abstieges der Latenzzeitkurven verstärkt. Hier besteht ein deutlicher Parallelismus. Die Breite des Erythems erfährt keine Beeinflussung gegenüber normaler Dolorosa. Die Erytheme bleiben während des ganzen Versuches sichtbar.

3. nach Bellergal:

Wie bei der Bellafolinwirkung gibt es hier rasche Erhöhung der Latenzzeitwerte, die nach 25—30 Sekunden im Maximum mit 4—6 Sekunden Differenz erreichen, das sie beibehalten oder langsam wieder verlassen. Das Erythem wird im Gegensatz zur Bellafollinwirkung auch nach Erreichung des Maximums nicht beeinflußt. Seine Breite ebenso wie sein fleckiges Aussehen wird nicht verlängert.

Die Erklärung der Ergebnisse.

In den theoretischen Darlegungen wird die Dermographia peripherica aufgefaßt als eine Reaktion der direkt d. h. nicht auf nervösem Wege beeinflußten Kapillaren. Sympathikus und Parasympathikus sollen hierbei keine Vermittlerrolle spielen. Wir konnten jedoch bei unseren Versuchen stets Effekte bemerken, die ohne Verabreichung von Medikamenten nicht erzielt worden wären. Diese Abweichungen müssen wir vielmehr als direkte Wirkung der Pharmaka auffassen, zumal sie stets gleich und ganz charakteristisch verlaufen.

Wir sahen nach Gynergen Verkürzung, nach Bellafolin Verlängerung der Latenzzeitwerte, aber stets erst nach geraumer Zeit auftreten. Diese Phänomene, die einer Hemmung des kontrahierenden Sympathikus nach Gynergen und einer Hemmung des dilatatierenden Parasympathikus nach Bellafolin genau entsprechen, können wir uns auch o h n e die Nervenvermittlung zustandegekommen denken. Das vegetative System ist eben in seinen Reaktionen nicht restlos auf seine Nerven angewiesen; sein Einfluß auf das humorale und Ionenmilieu der Organgewebe kann auch ohne Nerven aufrecht erhalten werden. Und dieses lokale Milieu kann durch die spezifisch-vegetativen Pharmaka angegangen werden.

Besondere Berücksichtigung verdient noch der Einfluß des B e l l e r g a l, des „paradoxen" Kombinationspräparates. Seine Wirkung ähnelt der des Bellafolin mit dem Unterschied, daß die Wirkung bei Bellergal rascher und intensiver in Erscheinung tritt und viel andauernder ist. Das Resultat entspricht genau der Erfahrung *Rothlins,* wonach Bellafolin in der bewußten Kombination

quantitativ und qualitativ ebenso seine spezifische parasympathische Hemmung entfaltet, als wenn es allein verabreicht wird. Die Kombination wirkt demnach hier ähnlich wie Bellafolin.

Als Resultat kann gelten, daß die Gefäßwirkungen der Dermographia peripherica deutlich die Umstimmung zeigen, die im vegetativen System nach pharmakologischer Beeinflussung vor sich geht, was umso bemerkenswerter ist, weil hierbei das vegetative Nervensystem an der Umstimmung nicht beteiligt sein kann. Die Veränderungen sind nicht stark, aber immerhin deutlich wahrnehmbar.

Den größten Effekt mußten wir bei der dolorösen Form des Dermographismus auf Grund unserer theoretischen Überlegungen erwarten. Denn wir wissen, daß wir es hier mit einem reflektorischen Vorgang zu tun haben, wobei der mechanische Reiz via Rückenmark zu den Hautgefäßen verläuft. Die Kontraktion besorgt der Sympathikus, die Dilatation der Parasympathikus. Das Gynergen hemmt den kontrahierenden Sympathikus, so daß die Gefäße auf den mechanischen Reiz mit einer raschen Dilatation antworten müssen. Die Verkürzung der Latenzzeit konnten wir in Bestätigung der *Brucker*'schen Ergebnisse feststellen. Entsprechendes gilt für die Wirkung des Bellafolin. Es hemmt anerkannterweise den Parasympathikus. Da wir nach Bellafolinapplikation eine erhebliche Verlängerung der Latenzzeit beobachteten, müssen wir den Grund in einer Hemmung des Dilatationsmechanismus der Gefäße suchen. Wir können daraus schließen, daß das Bellafolin als parasympathikotropes Pharmakon hier die parasympathische Dilatation paralysiert, der Parasympathikus also die Dilatation der Hautgefäße verursacht. Im selben Sinne muß die Verstärkung der Intensität der Erytheme während des Abstieges der Latenzzeitkurve verstanden werden. Die Wirkung ist so intensiv und deutlich, daß eine andere Erklärung für sie nicht möglich erscheint.

Die Bellergal-Wirkung ähnelt wiederum der des Bellafolins sowohl im raschen Auftreten als auch in der Intensität des Erythems. Allerdings ist hier eine größere Konstanz zu beobachten, die durch die Kombination erst erreicht wird.

Von einem Einfluß der Phenyläthylbarbitursäure konnten wir nichts bemerken. Jedenfalls wird der Gefäßmechanismus von ihr in keiner Weise behindert. Die Befürchtung, daß nach Applikation eines Präparates, das gleichzeitig sympathikushemmendes Gynergen und parasympathikushemmendes Bellafolin in Kombination enthält, ein Stillstand des Gefäßmechanismus durch Beseitigung des sympathischen und parasympathischen Tonus zustande käme, ist nicht gerechtfertigt. Die Dermographia peripherica bewies, daß die Gefäße mit einem Eigentonus zu antworten vermögen, der dieselben Resultate erzielt, wie Gefäße, deren Motilität durch Nerven geregelt wird. Der Unterschied besteht nur in quantitativer Hinsicht.

Schlußfolgerungen:

1. Es ist möglich, mittels exakter dermographischer Methodik Untersuchungen anzustellen über die Einwirkungen spezifisch-vegetativer Pharmaka auf die Motilität der Hautgefäße.
2. Das sympathikushemmende Gynergen bewirkt Steigerung, das parasympathikushemmende Bellafolin Schwächung der dermographischen Reaktionen.
3. Die Erhöhung der Latenzzeitwerte durch das parasympathikushemmende Bellafolin beweist, daß die Hautvasodilatatoren parasympathischer Natur sind.
4. Kombination von sympathikushemmendem Gynergen und parasympathikushemmendem Bellafolin, wie sie in dem Präparat Bellergal (Sandoz) gegeben ist, hat eine bellafolinähnliche Wirkung auf den Mechanismus der Hautgefäße die durch raschere, intensivere und konstantere Reaktion gekennzeichnet ist.
5. Die Beifügung von Phenyläthylbarbitursäure im Bellergal-Präparat übt keinen nachweisbar hindernden Einfluß auf die Motilität der Hautgefäße aus.
6. Die Dermographia peripheria beweist, daß Gynergen, Bellafolin und deren Kombination (Bellergal) ihren Einfluß auf die Gefäße auch ohne Vermittlung der Nervenbahnen durch direkten Angriff auszuüben vermögen.
7. Bei der Dermographia dolorosa sind raschere, intensivere und konstantere Wirkungen zu erzielen als bei der peripheren Form, weil hier das für das vegetative System äußerst wichtige Zusammenspiel von Nerv, Ion und Hormon durch die Tätigkeit der Nerven zu voller Entfaltung gelangt.

Ich spreche Herrn *Professor Bing*, Herrn *Dr. Schwartz* und Herrn *Professor Rothlin* für ihre Mithilfe bei der Arbeit meinen besten Dank aus.

Literaturverzeichnis.

Adlersberg u. Porges: Klin. Wschr. vol. 4, p. 489, 1925.
Barthélemy: Etude sur le dermographisme, Paris 1893.
Bayliss: Journ. of physiol., vol. 26, 1901.
v. Bergmann: Hdbuch. d. inn. Med. Bd. 5, Berlin, Springer 1925.
G. Bickel: Schw. med. Wschr. No. 9, 1934.
H. Bickel: Neurol. Zbl. Bd. 33, 1914.
Billigheimer: Klin. Wschr. No. 15, 1931.
Bing: Hdbch. d. inn. Med. Bd. 5, Berlin Springer, 1925.
Böwing: Dtsch. Zschr. f. Nervenheilk. Bd. 76, 1923.
Bräucker: „ „ „ „ Bd. 106, 1928.
Brucker: Diss. Basel 1929.
„ Zschr. für die ges. exp. Medizin, Bd. 67 Heft 1/2, 1929.
Büch: Zschr. f. Laryngol. Bd. 25, H. 3, 1934.
„ Münch. med. Wschr. No. 23, 1934.
Busch: zit. bei Krogh.
Cotton, Slade, Lewis: zit. bei Krogh.
Daniélopolu: Klin. Wschr. 37, 1928.
Dreyfus: Paris med. 13, 1927.
Ebbecke: Pflüg. Arch. 169, 1917.
„ „ „ 190, 1921.
„ „ „ 199, 1923.
„ Klin. Wschr. 37—38, 1923.
„ „ „ 11—13, 1925.
Eppinger u. Hess: Die Vagotonie, Berlin, Hirschwald 1910.
Falk: Diss. München 1901.
Foerster: Dtsch. Ztschr. f. Nervenheilkunde, Bd. 107, 1929.
„ Hdbch. der Neurologie Erg. Bd. 2, Berlin 1929.
Frank: Dtsch. Zschr. f. Nervenhk. Bd. 70.
Fröhlich: Hdbch. d. norm. u. path. Physiol. Bd. 10.
Gagel: Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Bd. 126, 1930.
Glaser: „ „ „ „ „ „ „ Bd. 50, 1919.
„ in L. R. Müller's „Lebensnerven".
Günther: Ergebn. inn. Med. 15, 1917.
Heesen: Dtsch. Tuberkuloseblatt Heft 12, 1934.
Herzog: Dtsch. Zschr. f. Nervenhlk. Bd. 133, 1934.
Hoff: Ges. inn. Med. 276, 1930.
„ Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 453, 1932.
„ Dtsch. Zschr. f. Nervenhlk. Bd. 133, 1933.
„ Zschr. exp. Med. Bd. 57.
Holm: Klin. Wschr. 1, 1925.
Kahn: zit. bei Krogh.
Kappis: Erg. d. inn. Med. u. Kinderhlk. 25, 1924.
Karplus u. Kreidl: Dtsch. Zschr. f. Nervenheilk. Bd. 106, 1928.
Ken Kuré: „Spinalparasympathikus" Basel, Schwabe 1931.
Krefft: Diss. Strassburg 1897.
Kraus: D. med. Wschr. 8, 1920.
Krogh: Anatomie u. Phys. d. Capillaren Berlin, Springer 1929.
Krumbuch: Therapie d. Gegenwart Heft 11, 1934.

Laignel-Lavastine: Pathol. du Sympathique, Paris, Alcan 1924.
Langley: Journ. of physiol., vol. 57—58, 1923.
„ Autonomic nervous system, Cambridge, 1921.
Lapinsky: Zschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 22, 1914.
Lewis: D. Blutgefässe d. menschl. Haut, Berlin, Karger 1928.
Maier: Rev. neurol., vol. 33, 1926.
Marxer: Diss. München 1915.
S. Meyer: zit. bei Krogh.
Michelson: Berlin klin. Wchschr. 1884.
Meyer-Gottlieb: D. exp. Pharnak. Wien, Urban-Schwarzenberg 1933.
Muck: Münchner med. Wschr. 42, 1924.
L. R. Müller: Die Lebensnerven, Berlin, Springer 1924.
O. Müller: Die Capillaren d. menschl. Oberfläche, Stuttgart 1922.
Odermatt: Habilitationsschrift, Basel 1922.
Pick: Dtsch. Zschr. f. Nervenheilk. 106, 1928.
Polonsky: Diss. Berlin 1911.
Ranson, Faubion, Ross: American journ. of physiol. vol. 61, 1923.
Rothlin: Klin. Wschr. 30, 1925.
„ Schw. med. Wschr. 60, 1930.
„ Riflessi vasali, Minerva Torino 1931.
„ Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 171, 1933.
„ Schw. med. Wschr. 9, 1934.
„ Dtsch. med. Wschr. 40, 1934.
Rothschild: Z. klin. Med. 105, 1927.
Rouget: zit. bei Krogh.
Roudnew: zit. bei Krogh.
Schilf: D. autonome Nervensystem, Berlin 1926.
„ Klin. Wschr. 5, 1927.
Schwartz: Corresp. f. Schw. Ärzte 26, 1917.
„ Dtsch. Zschr. f. Nervenheilk 60, 1918.
„ Med. Klinik 16, 1919.
„ Med. Klinik 13, 1920.
„ Schw. med. Wschr. 33—34, 1922.
Smilovits: Beitr. z. Klinik d. Tbc. 85, 2, 1934.
Städtler: Diss. Erlangen 1907.
Steinach: zit. bei Krogh.
Stricker: Sitzungsber. d. k. Akad. f. Wissensch. Wien 74, 1876.
Stursberg: Deutsches Arch. f. klin. Mediz. 83, 1905.
Stutz: Schw. med. Wschr. 30, 1924.
Török: Krankheitsforschung 5, 293, 1927.
Trautmann: Münchner med. Wschr. 75, 1928.
Tzanck: Soc. med. Hôp. de Paris 52, 1928.
Vulpian: Leçon sur l'appareil vasomoteur Paris 1875.
Weidenfeld: Arch. f. Dermat. u. Syph. 99, 1909.
Wernoe: Pflüg. Arch. 210, 1925.
Wichmann: Dtsch. med. Wschr. 40, 1934.
Wollard: zit. bei Krogh.
Zierl: in L. R. Müller's „Lebensnerven".
Zondek S. G.: Biochem. Ztschr. 132, 1922.
„ Die Electrolyte Berlin, Springer 1927.